

Het Benevelde Brein

de Delyside-challenge-test van Sandoz

Rede uitgesproken door

Prof.dr. J.M.A. van Gerven

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
op het gebied van de klinische neuropsychofarmacologie
aan de Universiteit van Leiden
op dinsdag 21 juni 2005

Meneer de Rector Magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders,

'Fietsdag'

Ons verhaal begint in 1937, in de laboratoria van de farmaceutische industrie Sandoz in Basel. De chemicus Albert Hofmann werkte daar sinds enkele jaren aan de productie van ergot-alkaloïden, een groep stoffen uit de giftige graanschimmel moederkoren (*Claviceps purpurea*). Brood dat is vergiftigd met moederkoren veroorzaakte nog tot 1927 uitbraken van Sint Antoniusvuur, gekenmerkt door vaatkrampen, doorbloedingsstoornissen, miskramen en soms toevallen. Giftige stoffen zijn in lage gecontroleerde doseringen vaak effectieve geneesmiddelen. Sandoz had dan ook een aantal nuttige medicijnen uit moederkoren geïsoleerd, tegen migraine of om de baring op te wekken. Op basis van het gemeenschappelijke atoomskelet van de ergot-alkaloïden, maakte Hofmann een hele serie nieuwe stoffen, die hij in volgorde van productie nummerde. Vervolgens werden deze stoffen bij muizen getest op hun effect op de bloedsomloop en de baarmoeder. Sommige actieve stoffen werden verder ontwikkeld als geneesmiddel, en de minder werkzame stoffen belandden op de plank.

En ook de 25^e stof in de reeks, die Hofmann in dat jaar 1937 synthetiseerde, heeft jaren op die plank gestaan. Maar in april 1943 kreeg hij de ingeving om weer eens een kleine hoeveelheid van dit 25^e product te maken en te onderzoeken, zonder dat hij wist waarom. Tijdens de synthese moet hij er per ongeluk mee in aanraking zijn gekomen, want hij werd plotseling niet lekker. Hofmann ging snel op de fiets naar huis, want wegens de oorlog waren er geen auto's. Deze dag staat dan ook bekend als de 'fietsdag', want Albert maakte een ervaring door die de wereld zou veranderen. Hij schreef daarover als volgt: 'Thuis ging ik liggen en verzonk in een niet-onplezierige benevelde conditie, gekenmerkt door een uiterst levendige fantasie. In een droomachtige toestand, met gesloten ogen (...) zag ik een ononderbroken stroom fantastische figuren, buitengewone vormen met een intens, kaleidoscopisch spel van kleuren.' Na twee uur namen de verschijnselen weer af, en Albert begon zich te realiseren dat hem iets bijzonders was overkomen.

Hij herhaalt het experiment direct na het weekend, om er zeker van te zijn dat hij zich niet heeft vergist. Op maandagmiddag 19 april neemt Albert de kleinste denkbare hoeveelheid in, 250 µg. Maar de verschijnselen zijn al onmiddellijk veel intenser dan eerst, en na een tijdje worden ze zo heftig dat hij bang is dat hij zijn greep op de werkelijkheid verliest. Hij wordt overvallen door een angst om zijn baan en zijn gezin kwijt te raken, om gek te worden, zelfs om te sterven. Na een paar uur verdwijnt de angst, en ziet Albert weer de kleurige voorstellingen op zijn netvlies, die bij elk geluid vredig van vorm veranderen, net als bij zijn eerste contact. Daarna valt hij in een diepe droomloze slaap. Als hij de volgende ochtend wakker wordt, voelt hij zich opmerkelijk helder en de wereld ziet eruit alsof alles fris en nieuw geschapen is.

Hofmann bespreekt zijn opmerkelijke ervaringen direct met zijn bazen, Arthur Stoll en Ernst Rothlin. Ze geloven eerst niet dat een stof zo krachtig kan zijn, en ze besluiten het experiment te herhalen met een dosis van 80 µg, het gewicht van minder dan een tiende zandkorrel. Geen gewone kantoordag, maar in ieder geval twijfelt daarna niemand meer aan de enorme potentie en de unieke eigenschappen van dit nieuwe product, lysergzuurdiethylamide, oftewel LSD-25.

Het 'challenge' paradigma

Dames en heren, Hofmann heeft deze geschiedenis beschreven in zijn boek 'LSD, mein Sorgenkind'. Het is duidelijk dat de ervaringen een diepe indruk op hem hebben gemaakt, maar ook dat ze niet onverdeeld prettig waren. Het kwam dan ook niet bij Hofmann op, dat iemand LSD ooit voor zijn plezier zou gaan gebruiken. En het gebruik van LSD als medicament lag ook niet direct voor de hand. Tegenwoordig had elke moderne farmaceutische industrie zo'n product onmiddellijk teruggezet, op de achterste plank met nutteloze middelen. Wie weet hoe de wereld er dan uit had gezien. Maar dit speelde zich af in een heel andere tijd, en Hofmann realiseerde zich onmiddellijk, dat LSD een heel nieuw licht kon werpen op het ontstaan en de behandeling van geestesziekten. LSD riep namelijk duidelijke hallucinaties op, die ook bij psychoses voorkomen. Dergelijke ideeën waren niet helemaal nieuw, want de eerste experimenten met hallucinogenen, of 'phantastica' zoals ze toen werden genoemd, waren toen al zo'n vijftig jaar oud. De eerste Duitse psychofarmacoloog Louis Lewin en de chemicus Alfred Heffter hadden rond de eeuwwisseling mescaline geïsoleerd uit peyotl, een cactusextract dat al eeuwen door Mexicaanse sjamanen werd gebruikt. In 1927 had Karl Beringer de effecten van mescaline beschreven als een 'kunstliches Psychomodell'. In de jaren '30 en '40 werd er verder gespeculeerd over de overeenkomsten tussen de effecten van mescaline en schizofrenie^{3,4,5}. Maar dat onderzoek was min of meer doodgebloed, en het had niet veel nieuwe inzichten opgeleverd. LSD werkte echter 5- tot 10000 keer zo sterk als mescaline, en het was veruit de meest potente psychoactieve stof van dat moment. Als zo'n minieme hoeveelheid zulke diepgaande bewustzijnsveranderingen kon veroorzaken, dan moest LSD wel op een heel centrale plaats in de psyche ingrijpen. Hofmann verwachtte dus, dat LSD gebruikt kon worden om meer te weten te komen over de fysiologie van het bewustzijn en over verstoringen daarvan, de pathofysiologie van psychoses.

Hofmann werkte bij een geneesmiddelfabrikant, maar hij kon Sandoz er toch van overtuigen dat het de moeite waard was om LSD als onderzoeksmiddel op de markt te brengen, onder de merknaam Delyside. De bijsluiter uit die tijd vermeldt twee indicaties voor Delyside (Appendix 1): Ten eerste als ondersteuning van psychoanalyse, vooral bij angsttoestanden en dwangneurosen; de zogenaamde psycholytische psychotherapie. Hiervoor moesten herhaalde lage doseringen van ongeveer 25 µg worden ingenomen, tijdens psychotherapeutische sessies. En ten tweede als hulpmiddel bij het onderzoek naar psychoses. Hiervoor was een eenmalige hogere dosis van ongeveer 75

ug nodig. Het was de bedoeling dat de psychiater zelf ervaring opdeed met de effecten van Delyside, om inzicht te krijgen in de gedachtewereld en de gevoelens van psychiatrische patiënten. Maar de bijsluiter vermeldt ook nadrukkelijk dat Delyside aan gezonde vrijwilligers kon worden gegeven, als kortdurend psychosemodel. En daarmee was LSD de eerste stimulatietest in de psychiatrie, wat we in modern Nederlands meestal een *challenge-test* noemen.

Dames en heren, deze rede gaat over farmacologische challenge-testen. Het principe van een challenge-test is simpel: er wordt een stof met een bekend farmacologisch werkingsmechanisme gegeven, en uit de effecten worden conclusies getrokken over de werking van het gestimuleerde deel van de hersenen. Challenge-testen zijn een krachtig instrument voor het onderzoek van hersenfuncties, naar aandoeningen van het zenuwstelsel, en naar de effecten van nieuwe geneesmiddelen. Het challenge-model is bij uitstek geschikt als gemeenschappelijk instrument voor preklinisch en klinisch onderzoek. Het vormt dus een uitstekende basis voor samenwerking tussen klinische en preklinische afdelingen, en tussen universiteiten en farmaceutische industrieën. En omdat dit precies het krachtenveld is, waarin het Centre for Human Drug Research zich beweegt, is het challenge-onderzoek een van onze speerpunten, en vormt het een goede illustratie van onze werkwijze. Wij gebruiken geen LSD op het CHDR, om redenen die u duidelijk zullen worden. Maar het is een bijzonder voorbeeld van een challenge, waar we veel van kunnen leren. Het was namelijk niet alleen de eerste officieel geregistreerde psychofarmacologische stimulatietest, maar ook de enige. En bovendien verdween de indicatie als challenge al begin jaren '60 weer uit de bijsluiter. En korte tijd later werd LSD zelfs verboden.

Waarom raakte de LSD-challenge zo snel uit de gratie, als het zo'n goed idee was?

Wat ik vanmiddag aan u hoop duidelijk te maken, is dat het challenge-model een bijzonder nuttig onderzoeksmodel is, maar dat het gemakkelijk leidt tot misleidende resultaten, als een aantal basis-voorwaarden uit het oog wordt verloren. En dat gebeurt vaak, niet alleen toen maar nu nog steeds. Ik zal mijn rede indelen aan de hand van vijf hoofdkenmerken van een goede challenge-test. Ik vertel daarbij steeds wat er met LSD fout is gegaan. En aan de hand van de ervaringen met een van onze eigen challenge-testen laat ik zien hoe we zulke fouten tegenwoordig proberen te vermijden. Tegen het einde van deze uiteenzetting zal ik betogen dat we met nieuwe analyse-technieken veel meer informatie uit een challenge-test kunnen halen, dan nu gebeurt. Daarna kan ik u niet achterlaten met de indruk, dat de LSD-challenge alleen om wetenschappelijke redenen van het onderzoekstoneel verdwenen is. LSD werd een zeer omstreden drug in de jaren '60, en ik zal mijn rede dan ook beëindigen met een beschrijving van de maatschappelijke veranderingen die in die tijd tot de marginalisering van het LSD-onderzoek hebben geleid. En die ook nu nog onderzoek met deze stof vrijwel onmogelijk maken.

Zoals gezegd heeft een goede challenge-test vijf soorten hoofdkenmerken.

De eerste groep kenmerken betreft het gebruik als ziektemodel. Deze werden in 1983 opgesteld voor angst-challenges⁶. Een goed ziektemodel moet sprekend lijken op de ziekteverschijnselen; de challenge moet de ziekte verergeren; en zowel de challenge als de ziekte moeten beide reageren op bekende behandelingen.

Het tweede kenmerk is, dat de challenge een bekend farmacologisch werkingsmechanisme moet hebben. Je moet precies weten wat voor stof je geeft, anders blijft het de vraag, welke hersenfunctie je nu eigenlijk stimuleert.

Een derde kenmerk van een goede challenge is de dosis- of concentratie-afhankelijkheid. Des te meer je geeft van het challenge-middel, des te groter de effecten moeten zijn.

Ten vierde, moeten de effecten van een challenge goed meetbaar zijn.

En ten vijfde en eigenlijk boven alles moet de challenge veilig en goed verdraagbaar zijn.

Eerste kenmerk: de LSD-challenge als ziektemodel

Ik begin met het gebruik van challenges als ziektemodel. Want daarvoor was LSD feitelijk door Sandoz op de markt gebracht, als psychosemodel. Er werd al gauw uitgebreid onderzoek gedaan naar het LSD-model van psychose, vooral bij schizofrenie.

Eind jaren '50 had zich een heel nieuw theoretisch kader over het ontstaan van psychoses gevormd, dat nu verrassend modern overkomt. In 1957 werd een heel nummer van het gezaghebbende tijdschrift van de New York Academy of Science gewijd aan hallucinogenen en psychiatrie. Daarin wordt duidelijk beargumenteerd⁷ dat elk gedrag het gevolg is van hersenactiviteit, die wordt bepaald door biologische en chemische processen. Deze processen kunnen binnen zekere grenzen worden beïnvloed door de persoonlijke ontwikkeling van een individu in samenhang met zijn omgeving.

Deze visie komt op ons nu heel vanzelfsprekend over, maar in die tijd was dat controversieel. De psychiatrie wortelde nog heel sterk in de psychoanalytische theorieën van Freud en zijn volgelingen. Psychiatrische aandoeningen ontstonden door verstoringen van de psychologische wordingsgeschiedenis of de psychosociale aanpassing. De hersenen speelden in dat model nauwelijks een rol. Het was de begintijd van de anti-psychiatrie, waarin de krankzinnigheid zelf werd beschouwd als een verstoorde balans tussen het individu en de omgeving. De schuld lag nogal eens bij de omgeving. De waanzin kon zelfs een louterende ervaring worden. Geheel in de geest van die tijd en in overeenstemming met de bijsluiters werd Delysid aanvankelijk ook door behandelaren zelf gebruikt om zich letterlijk in te leven in de beleavingswereld van de psychotische patiënt. En voor de neurotische patiënt was LSD een manier om tijdens psychotherapie direct contact te leggen met zijn individuele onderbewuste of zelfs met het collectieve onderbewuste van Jung.

Maar onderzoekers hadden in die tijd heel veel moeite met het idee dat deze psychiatrische aandoeningen zouden kunnen berusten op een verstoorde hersenfunctie, waarvan met LSD een psychopathofysiologisch mechanisme kon worden bestudeerd. Na tien jaar onderzoek met LSD en heftige wetenschappelijke discussies werd de voorlopige balans opgemaakt. Tijdens het eerste Internationale Congres voor Neuropsychofarmacologie in Rome in september 1958⁸, stelde Manfred Bleuler vast dat LSD-onderzoek wellicht het inzicht in het ontstaan van organische psychoses had vergroot. Maar het had niets bijgedragen aan de inzichten in het ontstaan van schizofrenie. In de jaren daarna vond deze mening steeds meer weerklank. Het is ironisch, dat de eerste geregistreerde neuropsychofarmacologische challenge-test feitelijk werd afgeserveerd op het eerste grote internationale neuropsychofarmacologische congres.

De LSD-challenge voldeed volgens de heersende opvattingen van die tijd dus niet aan de criteria voor een goed schizofreniemodel. Welke lessen kunnen we hieruit trekken voor het moderne challenge-onderzoek? Een fout die we ook nu nog vaak moeilijk kunnen vermijden, is om de challenge te beschouwen als een compleet ziektemodel. Laat ik een voorbeeld geven. Bij onderzoek naar nieuwe angstremmende middelen wordt nogal eens gebruik gemaakt van een angst-challenge. Daarbij kan worden gekozen uit meer dan twintig verschillende challenge-modellen, die allemaal in zekere mate angst- of paniekaanvallen oproepen bij gezonde vrijwilligers en bij het merendeel van de patiënten met een angststoornis. In de literatuur worden die testen vaak door elkaar heen gebruikt. Maar de angst-challenges berusten op zeer uiteenlopende principes. Ik noem er een paar: verschillende vormen van psychologische stress; stimulatie van serotonine en catecholamines; remming van GABA en adenosine; verstoring van het zuur/base-evenwicht of de electrolyt-balans; en nog diverse andere. U zult met me eens zijn, dat al deze ziektemodellen onmogelijk elk een compleet beeld van angst- of paniekstoornissen kunnen geven. Elke challenge-test weerspiegelt daar hooguit een onderdeel van, en op zich geeft dat een beeld van de complexiteit van de angstregulatie. De farmaceutische industrie heeft regelmatig geprobeerd om angst-challenges te gebruiken, om al in een vroeg stadium de angstremmende werking van nieuwe medicamenten te onderzoeken. In het algemeen waren de ervaringen teleurstellend, en de farmaceutische industrie staat tegenwoordig veelal sceptisch tegenover dit soort ziektemodellen bij de ontwikkeling van hun nieuwe geneesmiddelen. Maar zoals ik zal laten zien, zijn challenge-testen veel geschikter om de effecten van geneesmiddelen aan te tonen, als ze niet worden beschouwd als een manier om een ziekte na te bootsen, maar als een functie-test voor een bepaald farmacologisch mechanisme.

De challenge-test als regelmodel

De meeste challenge-testen voldoen zelden of nooit aan alle eerste vereisten van een goed ziektemodel. De andere kenmerken van een goede challenge (een bekend werkingsmechanisme, dosisafhankelijkheid, meetbare effecten en verdraagbaarheid) zijn

allemaal bij uitstek van belang voor een minder vergaand maar net zo nuttig gebruik van een challenge, namelijk als 'regelmodel' van één bepaalde hersenfunctie of van een deel van een ziekteproces. Je kan het proces of de functie beschouwen als een 'black box'. Dat is een term uit de meet- en regelkunde. Het is een systeem waarvan niet goed bekend is wat zich er binnenin afspeelt, maar dat beschreven kan worden aan de hand van de verbanden tussen input en output. Maar je moet dan wel precies weten wat je erin stopt en wat eruit komt. Want dan kan je de eigenschappen van de 'black box' beschrijven als een wiskundige functie van die input en output. In het challenge-model is de input het middel dat wordt toegediend. De input is bekend, als zowel het werkingsmechanisme als de hoeveelheid of de concentraties van het challenge-middel bekend zijn. De output is de respons van de hersenen, het effect van het middel. Het probleem van de LSD-challenge is dat noch de input, noch de output heel nauwkeurig kon worden bepaald, en dat er geen goede technieken waren om die twee met elkaar in verband te brengen. En eigenlijk geldt dat nu nog steeds voor het meeste challenge-onderzoek van dit moment.

Tweede kenmerk: het werkingsmechanisme van de challenge

Het tweede belangrijke kenmerk van een goede challenge is dus dat het werkingsmechanisme van de input goed bekend moet zijn. Maar de werking van LSD werd pas in de jaren '80 en '90 in detail opgehelderd^{9,10}, toen er al dertig jaar nauwelijks meer onderzoek bij mensen mee werd gedaan. LSD bleek een zogenaamde partiële agonist op de 5HT_{2a}-receptor te zijn, een van de minstens twintig subtypes van serotoninereceptoren. De meeste andere hallucinogene stoffen zijn ook partiële 5HT_{2a}-agonisten, dus dat mechanisme lijkt een centrale rol te spelen bij het ontstaan van hallucinaties. Ik vertel u dit, omdat het toeval wil dat nieuwe middelen tegen psychoses, zogenaamde atypische antipsychotica, allemaal een tegengestelde werking aan LSD blijken te hebben: het zijn allemaal 5HT_{2a}-antagonisten (naast D₂-antagonisten). Alleen wist niemand dat toen deze geneesmiddelen in de jaren '80 en '90 werden ontwikkeld, en ook niet toen de Delyside-challenge in de jaren '50 en '60 werd toegepast. Als dat wel bekend was geweest, had deze challenge goed gebruikt kunnen worden bij de ontwikkeling van nieuwe antipsychotica, en misschien waren deze middelen dan wel veel eerder ontdekt. Tegenwoordig wordt zo'n strategie steeds meer toegepast. Ik zal uitleggen hoe dat gaat, aan de hand van de CB₁-challenge.

CB₁- en CB₂-receptoren komen voor in grote delen van de hersenen en de rest van het lichaam. Maar niemand weet, waar deze receptoren voor dienen, en of ze überhaupt een rol spelen bij ziekteprocessen. En toch zijn er overal CB_{1/2}-agonisten en antagonisten in ontwikkeling en voor een deel al op de markt. Hoe kan dat, als we nauwelijks iets weten over die receptoren? Dames en heren, dat is mogelijk omdat we de effecten van een CB₁-challenge zo goed kennen. En dat komt door u. Zeker een kwart van u heeft zelf ervaring met een CB₁-challenge. Zo'n 50 mensen in dit auditorium hebben minstens één keer vrijwillig een CB₁-challenge ondergaan, ook al zullen

velen ontkennen dat ze geïnhaled hebben. De CB1-challenge waar ik op doel, is namelijk afkomstig uit cannabis.

Er zijn alleen in Nederland al ongeveer 400000 gezonde vrijwilligers, die zichzelf minstens een keer per maand aan een CB1-challenge onderwerpen, en er zouden er dus genoeg in deze zaal moeten zitten om een hele studie mee te doen. Juist omdat de effecten van cannabis zo goed bekend zijn, konden de laatste jaren ideeën ontstaan over ziekten die misschien iets met het cannabinoïdsysteem te maken hebben, ook al is er vrijwel niets bekend over de fysiologische rol van dat systeem. En de effecten van cannabis kunnen ook inspiratie opleveren voor nieuwe geneesmiddelen.

Want zoals velen van u beter weten dan ik, is cannabis meestal rustgevend, ontspannend en geestverruimend. Het is ook pijnstillend en eetlustopwekkend. Dat zijn allemaal gunstige effecten voor mensen met een ernstige ziekte zoals kanker of AIDS, die daarom vaak marihuana gebruiken, ook al heeft het Amerikaanse Hoogerechtshof dit gebruik onlangs verboden. Verschillende farmaceutische industrieën hebben momenteel CB1- en CB2-agonisten in ontwikkeling, die hopelijk selectiever, potenter en effectiever zijn dan marihuana. Die minder nadelige effecten hebben en beter zijn toe te dienen. En legaal. De inspiratie voor dit soort nieuwe geneesmiddelen is uiteindelijk afkomstig van zelfexperimenten met cannabis-challenges door miljoenen vrijwilligers over de hele wereld.

Voor wie het wil zien, is de wereld één groot psychofarmacologisch laboratorium.

Ook van de minder gunstige effecten van cannabis kunnen we veel leren. Cannabis versterkt de eetlust en mogelijk ook de verslavende werking van tabak. Vooral bij hoge doses en bij onervaren of kwetsbare gebruikers kan cannabis ook angst, paniek en psychotische verschijnselen veroorzaken. Mogelijk berusten verslavingsziekten zoals roken of overmatig eten, of bepaalde psychiatrische aandoeningen, dus op een hyperactiviteit van het cannabinoïdsysteem in de hersenen. Dan zou het dus nuttig kunnen zijn om deze activiteit te remmen met CB1-antagonisten. En die redenering lijkt te werken, want binnenkort wordt de eerste CB1-antagonist op de markt gebracht, rimonabant tegen overgewicht en roken. Met zulke indicaties zal dat wel een succes worden, dus verschillende andere farmaceutische industrieën zijn alweer op zoek naar betere CB1-antagonisten. En een CB1-challenge kan daarbij goede diensten bewijzen.

Derde kenmerk: de concentratie-afhankelijkheid van de challenge

Zo'n CB1-challenge heeft een bekend werkingsmechanisme. Maar als we precies willen weten welke input we geven, moeten we ook de doseringen en concentraties kunnen controleren. Dat is namelijk de derde voorwaarde voor een goede challenge-test.

Toen Delysid op de markt kwam, kon aan deze derde voorwaarde niet worden voldaan. Het was wel bekend dat de effecten dosisafhankelijk waren, maar de concentra-

ties konden niet worden gemeten. Dat is een groot nadeel voor een challenge, ook al waren onderzoekers uit die tijd zich dat niet bewust. Want bij elke challenge-test is de sterkte van de stimulus volledig afhankelijk van de concentraties in de hersenen. En die worden maar ten dele bepaald door de dosering. Bij sommige challenges scheelt dat een factor tien¹¹. De CB1-challenge had aanvankelijk vergelijkbare nadelen, toen daarvoor marihuana werd gebruikt. Want in feite worden bij het roken van een joint honderden verschillende actieve stoffen toegediend. Niet bepaald een gestandaardiseerde challenge-input. De meest actieve stof uit cannabis is tetrahydrocannabinol ofwel THC. Samen met Professor Rob Verpoorte van het LACDR en een farmaceutisch bedrijf hebben wij een toedieningsvorm ontwikkeld, waarbij zuiver THC wordt verdampt in een zak. Die damp wordt dan op een vaste manier ingeademd. Dat levert een mooi voorspelbaar en reproduceerbaar kinetisch profiel op, waardoor we betrouwbaar de doses en concentraties van onze CB1-challenge kunnen variëren.

Vierde kenmerk: kwantitatieve meetmethoden

Maar een challenge moet niet alleen bekende farmacologische en gunstige farmacokinetische eigenschappen hebben. Het vierde kenmerk is dat de effecten goed meetbaar zijn. En hoe meet je hallucinaties?

Met de gebruikelijke proefdieren kom je niet ver. Dat hadden Hofmann en zijn collega's al uitgevonden, want LSD-25 was na 1937 ruim vijf jaar op de plank blijven liggen omdat het zo weinig effect op muizen had. De vraag of muizen kunnen hallucineren blijft onbeantwoord. Maar Hofmann en zijn collega's konden dat in ieder geval wel. Dus ze gingen bewust over op zelfexperimenten die ze beschreven in logboeken. U zult denken dat zo'n subjectieve aanpak in het klinisch farmacologisch onderzoek niet meer van deze tijd is. Inderdaad doen we niet meer aan zelfexperimenten. En we kunnen tegenwoordig kiezen uit letterlijk honderden verschillende min of meer objectieve testen van het zenuwstelsel – eerder een vloek dan een zegen, trouwens. Maar de effecten van challenges of geneesmiddelen zijn vaak heel goed met subjectieve meetschalen in maat en getal uit te drukken. Met zogenaamde 'visueel analoge schalen' kan op een lijn van tien centimeter bijna elk gevoel worden gescoord, dat met woorden is te beschrijven. Voor complexere gevoelens kunnen vaak combinaties van schalen worden gebruikt. Voor hallucinogene middelen is een aantal speciale schalen ontwikkeld, die in twee groepen uiteen vallen. De ene groep geeft veranderingen weer in de waarneming van de omgeving, zoals van de snelheid waarmee de tijd verstrijkt, of van de intensiteit van kleuren en geluiden. De andere groep beschrijft veranderingen in de betekenis van de dingen, zoals het idee dat gebeurtenissen de gebruiker beïnvloeden, of dat een deel van het lichaam van vorm verandert. Met deze zogenaamde Bowdle-schalen zijn de subjectieve effecten van een THC-challenge heel goed in maat en geval uit te drukken¹². Eigenlijk zijn die effecten nog duidelijker dan de objectieve veranderingen in het EEG of de afname van de aandacht of de lichaamssta-

biliteit, die ook door THC worden veroorzaakt. In de loop der jaren is het me opgevallen dat er maar heel weinig middelen zijn, die uitsluitend veranderingen in objectieerbare hersenfuncties veroorzaken. Bijna altijd bemerken de proefpersonen dan zelf ook een verandering in hun geestesgesteldheid. Vaak kunnen ze die gevoelens goed aangeven als ze de juiste VAS-schalen aangeboden krijgen, ook al weten we voor veel medicamenten niet goed welke schalen het meest gevoelig zijn. Hofmann en vele onderzoekers van psychomimetische middelen voor hem en na hem^{13,14,15}, gebruikten voornamelijk subjectieve meetmethoden. Ik denk wel eens dat we daar in de rest van de psychofarmacologie te weinig gebruik van maken.

Vijfde kenmerk: de veiligheid en verdraagbaarheid van challenge-testen

U heeft inmiddels begrepen dat het belangrijk is dat een challenge-test een bekende input en output heeft, en dat we daarvoor het werkingsmechanisme, de concentraties en de effecten goed moeten kennen. Maar u had natuurlijk zelf al bedacht dat een challenge boven alles veilig moet zijn en goed verdragen moet worden. Dat is het vijfde en laatste kenmerk van een goede challenge-test.

Veiligheid is voor een onderzoeksinstrument waarschijnlijk nog belangrijker dan voor een geneesmiddel. Maar dit vanzelfsprekende uitgangspunt staat op gespannen voet met het gebruik van challenges als ziektemodellen. Challenges zijn vaak bedoeld om onaangename gevoelens te veroorzaken, zoals angst of veranderingen van de stemming of de waarneming. Hoe aanvaardbaar dat is, hangt in belangrijke mate af van de voorlichting die de proefpersonen daarover krijgen. Daarvoor is de voorspelbaarheid van de effecten van groot belang. De effecten moeten in de hand gehouden kunnen worden, en dat begint met een voorspelbare kinetiek. En je moet aan een vrijwilliger kunnen uitleggen welke effecten hij of zij kan verwachten, en hoe ernstig die zijn en hoe lang ze duren. Voor psychiatrische challenges is dat niet vanzelfsprekend. Welke gezonde vrijwilliger weet nu werkelijk hoe het is om een paniekaanval te krijgen? Laat staan hallucinaties. Voor onderzoeken met LSD kwamen dan ook vooral vrijwilligers in aanmerking, die al eerder LSD hadden gebruikt, en die het middel goed verdroegen. Toch ontstonden bij 1 op de 1000 recreatieve LSD-toedieningen ernstige psychische problemen¹⁶. Cannabis is wat dat betreft veiliger. De moeilijkheid is dat drugs als LSD en cannabis vaker worden gebruikt door mensen met een psychiatrische voorgeschiedenis. Als tijdens het gebruik een psychische reactie ontstaat, is het moeilijk uit te maken of dat nu het gevolg is geweest van de drug of van de psychische aanleg. Om de kans op onaangename reacties zoveel mogelijk terug te dringen, worden vrijwilligers voor challenge-onderzoek tegenwoordig uitgebreid lichamelijk en in het algemeen ook psychiatrisch gescreend. En bovendien gebeurt zulk onderzoek onder intensieve bewaking. Voor de THC-challenges zoeken we in het algemeen vrijwilligers die al eerder enige ervaring met cannabis hebben opgedaan. Zoals u weet geldt dat voor een kwart van de Nederlanders, dus met de werving hebben we weinig moeite.

We hebben nu dus een stabiele THC-challenge, die aan vier van de vijf kenmerken van een goed challenge-model voldoet. Het is geen ziektemodel, maar we kunnen er wel het cannabinoïdsysteem in de hersenen mee bestuderen. We kennen het werkingsmechanisme, we kunnen de concentraties sturen, we hebben goed reproduceerbare effecten, en de verdraagbaarheid is met beperkte voorzorgsmaatregelen ook goed. Maar het ontwikkelen van een goede farmacologische challenge vergt dus wel behoorlijk wat basaal onderzoek, voordat het in de praktijk kan worden toegepast. Net als bij een nieuw geneesmiddel, eigenlijk. In veel gevallen gunnen onderzoekers zich die tijd niet, en beginnen ze meteen met de toepassing van de challenge, zonder eerst de kinetiek en de effecten behoorlijk te valideren. Een slechte farmacologische validatie levert vaak misleidende resultaten op, en dat heeft een uitgebreidere toepassing van het challenge-onderzoek tegengehouden. Maar het grootste probleem met het huidige gebruik van challenges is naar mijn gevoel, dat ze eigenlijk nooit systematisch als regelmodel worden benaderd. De resultaten van challenge-testen worden meestal zo eenvoudig mogelijk weergegeven, bijvoorbeeld als het effect van een vaste dosering op een vast tijdstip. Statistici zijn dol op dat soort heldere studies. Maar je kan met zo'n éénpuntsmeting geen dynamisch regelsysteem beschrijven. Je gooit daarmee niet alleen heel veel informatie weg, maar vaak is een zogenaamd simpele kijk niet zozeer helder, maar eerder onvolledig of misleidend.

De challenge-test als PK/PD-model

Een biologisch systeem moet dynamisch worden beschreven, bijvoorbeeld volgens een black box model: als een functie van de veranderende input en output. Als de veranderingen van de bloedconcentraties en de effecten in de tijd intensief worden gevolgd, dan kunnen de verbanden worden geanalyseerd door middel van een techniek die we hebben overgenomen uit het geneesmiddelenonderzoek, het zogenaamde farmacokinetisch/farmacodynamisch modelleren ofwel PK/PD-modeling. Soms hebben we heel complexe modellen nodig, als de reacties van het lichaam op de challenge indirect zijn. Maar bij onze THC-challenge-test is het goed gelukt een betrouwbaar PK/PD-model te maken. Dat levert een aantal unieke gegevens op over de eigenschappen van het cannabinoïdsysteem.

Ten eerste de basale ongestimuleerde activiteit van het systeem in rust.

Ten tweede de maximale activiteit waartoe het cannabinoïdsysteem kan worden gestimuleerd, het plafond.

Ten derde een aantal maten voor de gevoeligheid van het cannabinoïdsysteem, zoals de helling van de concentratie-effect-relatie.

En ten vierde het tijdsverloop, zoals vertragingen bij het ontstaan of wegebben van de effecten.

Al deze parameters kunnen voor elke individuele proefpersoon of patiënt vaak apart worden bepaald. Dat levert natuurlijk veel meer informatie op, dan het effect van een eenmalige dosis op een vast tijdstip na de dosering.

Als we THC-challenge-testen uitvoeren bij gezonde vrijwilligers, zien we meteen een aantal interessante dingen. Het blijkt bijvoorbeeld dat het cannabinoïdsysteem in het hart veel directer reageert dan in de hersenen. Maar zelfs binnen de hersenen zien we verschillende effecten, omdat die zich in de tijd heel anders ontwikkelen. U herinnert zich dat THC onder andere het gevoel veroorzaakt dat dingen een andere betekenis krijgen. Deze effecten bereiken al bij heel lage THC-concentraties een maximum. Kennelijk speelt het cannabinoïdsysteem maar een beperkte rol bij het handhaven van de grenzen tussen de binnenwereld en de buitenwereld -althans bij gezonde vrijwilligers. THC veroorzaakt ook euforie en veranderingen in de waarneming van de tijd en de omgeving. Deze effecten hebben een veel hoger plafond en houden veel langer aan. Tenslotte vermindert THC ook de aandacht en de lichaamsstabiliteit, en deze effecten blijven nog weer langer bestaan.

En zo zijn we met PK/PD-modeling in staat om niet alleen een onderscheid te maken tussen de cannabinoïdsystemen van de bloedsomloop en de hersenen, maar zelfs van verschillende systemen binnen het zenuwstelsel. Deze toepassing laat duidelijk zien, dat een challenge een uniek inzicht kan geven in de werking van specifieke delen van de hersenen.

Toepassingen van het challenge-paradigma

Dames en heren, de toepassingen van deze technieken zijn legio, niet alleen in de psychiatrie of de neurologie maar ook daarbuiten. In feite zou je een challenge-model kunnen maken voor zowat elk farmacologisch systeem in het lichaam, dat je maar veilig en betrouwbaar kan stimuleren en meten! Hooggeachte collega's, u kunt dit opvatten als een uitnodiging tot samenwerking.

Op het CHDR gebruiken we challenge-testen onder meer als instrument bij de geneesmiddelontwikkeling. We gebruiken de THC-challenge om aan te tonen, dat de opvolgers van rimonabant bij mensen ook werkelijk CB1-receptoren remmen. Met PK/PD-modellen kunnen we voorspellen bij welke doseringen dat gebeurt en hoe lang dat aanhoudt. Dat helpt enorm bij de opzet van patiëntenstudies met een nieuwe CB1-antagonist.

Maar we kunnen de THC-challenge ook gebruiken om de verschillende cannabinoïd-systemen in de hersenen te karakteriseren. Zo kunnen we nagaan of er verschillen zijn in de gevoeligheid van bepaalde cannabinoïdsystemen bij schizofrenie-patiënten of hun bloedverwanten. Of we zouden de ontwikkeling van deze gevoeligheid bij adolescenten kunnen meten. We praten alleen nog maar over dit soort onderzoek, maar het is erg belangrijk omdat cannabis mogelijk de kans op psychoses vergroot bij jonge mensen die daar gevoelig voor zijn. We gebruiken de THC-challenge hierbij niet als compleet ziektemodel voor schizofrenie of psychoses in het algemeen. Maar om de

rol van cannabinoidsystemen bij de pathofysiologie te bestuderen. En zo kan de THC-challenge bij het psychose-onderzoek wellicht de plaats innemen van de LSD-challenge, zoals die Albert Hofmann 60 jaar geleden voor ogen stond. Maar dan moet het wel anders lopen dan met LSD.

De opkomst en ondergang van LSD

Wellicht vragen sommigen van u zich nu af, waarom we de LSD-challenge zelf dan niet verder ontwikkelen. Dat ligt heel gevoelig. Want LSD is een stof met een besmet verleden. LSD is in twintig jaar veranderd van een wetenschappelijke doorbraak in een maatschappelijke plaag. Voor ik toekom aan de afsluiting van deze rede, wil ik nog enkele minuten vertellen over de opkomst en ondergang van dit opmerkelijke psychofarmakon.

Feitelijk heeft de producent Sandoz ongewild zelf de bijl gezet aan de wortels van Delyside, door het gebruik van LSD 'salonfähig' te maken. Een van de vroege formele indicaties van Delyside was het gebruik door psychotherapeuten, om inzicht in psychoses te krijgen. Deze vorm van participerende observatie bleek op veel behandelars en onderzoekers een veel diepere indruk te maken dan alleen een intiem kijkje in de belevingswereld van de patiënt. Vaak was die indruk eerder artistiek of spiritueel dan wetenschappelijk. Hofmann schrijft ergens dat hij ineens abstracte kunst begreep. Dat plotselinge begrip van 'entartete Kunst' moet voor een burgerlijke Zwitserse wetenschapper in de oorlog een schokkende gebeurtenis zijn geweest.

LSD werd dan ook al snel gebruikt door veel intellectuelen en kunstenaars, als hulpmiddel bij het artistieke proces. Maar soms zijn de effecten van LSD nog ingrijpender, als de gebruiker een toestand van verhoogd bewustzijn bereikt, leidend tot een bijna spirituele ervaring, waarin op een indringende manier inzichten lijken te ontstaan die een mens normaal ontgaan, waarin als het ware de nevelen rond het brein tijdelijk lijken te verdwijnen. Dit gaf de gebruiker soms een diepgaand inzicht in zijn eigen psyche. Rond 1960 begon dit aspect van LSD veel psychiaters en psychologen aan te spreken. Niet alleen om persoonlijke redenen, maar ook om therapeutische. In 1957 introduceerde de Canadese psychiater Humphrey Osmond tegenover de New York Academy of Science de term 'psychedelica', waarin het Griekse woord *δηλος* voorkomt, helder of open. In de Verenigde Staten ontstond de zogenaamde psychedelische psychotherapie, waarbij gepoogd werd de patiënt met een eenmalige hoge dosis LSD tot een *catharsis* te brengen, een heftige emotionele ontlading waaruit de gebruiker als het ware als een nieuw mens naar boven komt. Deze catharsis wordt ook toegepast bij sommige vormen van gebedsgenezing en 'rebirthing'. Bij alcoholisme werden succespercentages van psychedelische LSD-therapie geclaimd van 50%. Dat onderzoek voldoet niet aan de moderne kwaliteitseisen, maar de gerapporteerde effecten zijn vele malen hoger dan met enige andere vorm van therapie.

De geestverruimende effecten van LSD werden ook vergeleken met meditatie of mystieke ervaringen. Volgens de Harvard psychologen Timothy Leary en Richard Alpert zou LSD de gebruikers in staat stellen om uit te groeien tot completere mensen, die het bestaan beter begrijpen. Leary en Alpert werden cultfiguren in de jaren '60, omdat dit aspect van LSD bij uitstek paste in de 'tegencultuur' van die tijd, waarin een grote groep jongeren zich afzette tegen de bekrompenheid van de naoorlogse samenleving en tegen de Vietnam-oorlog. Eind jaren '60 werd LSD door 1 op de 10 Amerikaanse jongeren gebruikt. Sandoz probeerde het gebruik van LSD nog in de hand te houden door een sterk restrictief leveringsbeleid en ingezonden stukken in publieke en wetenschappelijke media, maar de geest was uit de fles. In 1965 stopte Sandoz de productie en distributie van Delyside. Korte tijd later werd LSD overal verboden, behalve in speciale gevallen zoals bij de psycholytische behandeling van oorlogsslachtoffers, die nog tot 1987 werd uitgevoerd door Professor Jan Bastiaans in het Leidse Centrum¹⁷. Dat was ook in Nederland al controversieel, maar zeker in de Verenigde Staten werd iedereen die bij mensen onderzoek met LSD wilde doen, daarmee direct verdacht. Dat is tot nu toe zo gebleven.

En toch heeft LSD het zaad van de twijfel gezaaid in de naoorlogse wetenschap en maatschappij. LSD bleek in de jaren '50 een belangrijke 'challenge' te zijn van de overheersende analytische visie op psychiatrische aandoeningen. Momenteel heeft de biologische psychiatrie sterk de overhand en daar heeft LSD zeker aan bijgedragen. LSD was ook een religieuze en filosofische 'challenge' van het Cartesiaanse dualisme, de scheiding tussen lichaam en geest. Het is interessant dat de klassieke zetel van de ziel, de epifyse of pijnappelklier, zelf tryptamines produceert die enige structurele verwantschap met LSD vertonen. LSD heeft onmiskenbaar een belangrijke bijdrage geleverd aan ingrijpende veranderingen in de Westerse samenleving. Maar deze veranderingen zijn ten koste gegaan van het gebruik van LSD als challenge, naar het schijnt definitief. In de toekomst zullen we voorzichtiger moeten omgaan met instrumenten die we ontwikkelen om de geest te doorgronden, want die zijn potentieel gevaarlijk.

Besluit

Dames en heren, ik heb u verteld dat we door het nauwkeurig bestuderen van psychotrope stoffen veel kunnen leren over de werking van de hersenen, over het ontstaan van psychiatrische en neurologische aandoeningen, over het effect van nieuwe geneesmiddelen, en zelfs over onze samenleving. Dit was in 1943 ook de bedoeling van Albert Hofmann en Sandoz met de Delyside-challenge. Ze hadden daarbij niet direct de artistieke, religieuze en filosofische zelf-inzichten voor ogen, waar het veel gebruikers later om te doen is geweest. Over de waarde van de spirituele inzichten die ontstaan tijdens LSD, breken filosofen en theologen zich tot de dag van vandaag het hoofd. Wetenschappelijke onderzoekers zoals ik, proberen op een indirecte manier kleine stukjes van de geheimen van het bestaan te ontsluiten. Dat gaat een stuk lang-

zamer, maar ik ben er niet zeker van welke directe antwoorden er te vinden zijn in de instant-inzichten die LSD kan opwekken –ook al heb ik het zelf nooit geprobeerd. Ik heb de indruk dat de gebruiker daar hooguit soms zelf wijzer van wordt. Maar we worden er allemaal beter van, als we de nevelen rond het brein beetje bij beetje wegblazen. Challenge-testen zijn daarvoor een nuttig instrument –nuttig èn onderbenut. We moeten ons wel de mogelijkheden en beperkingen van de challenges goed voor ogen houden, de basale eigenschappen goed valideren, en ze als regelsystemen analyseren. Dan kunnen ze ons helpen ziekten beter te begrijpen en nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen. Soms vangen we daarbij een glimp op van de werking van het meest mystieke orgaan op aarde. Voor mij is dat geestverruimend genoeg.

Dankwoord

Meneer de Rector Magnificus, geachte aanwezigen. Ik dank de bestuurders van deze Universiteit en het Leids Universitair Medisch Centrum en allen die aan de totstandkoming van de benoeming hebben bijgedragen. Ik hoop dat ik een zinvolle bijdrage kan leveren aan het geneesmiddelenonderzoek aan deze Universiteit, en aan het onderwijs over geneesmiddelen aan studenten en assistenten. Veel ontwikkelingen die ik heb geschetst, staan nog in de kinderschoenen en zijn onderbenut. Ik hoop dat ik mee kan werken aan het gebruik van geneesmiddelen als inspirerende en inzichtgevende onderzoeksinstrumenten, en als bron van samenwerking tussen preklinische en klinische onderzoekers, binnen en buiten deze universiteit. Ik verwacht dat juist het challenge-onderzoek tot een verdere bestendiging kan leiden van de goede relaties tussen het CHDR, het LUMC en het LACDR.

De Universiteit van mijn geboortestad speelt een belangrijke rol in mijn leven, alhoewel ik elders heb gestudeerd. Ik heb mijn eerste klinische en wetenschappelijke vorming en mijn kennismaking met geneesmiddelenonderzoek in Leiden opgedaan. Ik ben de zeergeleerde Lemkes en de hooggeleerde Krans nog steeds dankbaar voor de vrijheid die ze mij en de andere assistenten gaven om onszelf te ontplooien. Mijn neurologische opleiding in Rotterdam bracht me weer met beide benen op de grond, en dat was hard nodig. Maar daarna was ik blij dat ik weer terug kon naar Leiden, op een ongewone plek voor een jonge neuroloog, met aanstellingen bij het CHDR en op de Afdeling Neurologie. 'Dat houd je drie jaar vol', zei onze hooggeachte ziekenhuisdirecteur bij onze kennismaking, maar het zijn allebei zulke inspirerende en plezierige werkplekken, dat ik niet zou kunnen kiezen als ik zou moeten. Hooggeleerde Roos, beste Raymund, ik wil jou hartelijk danken voor het vertrouwen dat je me hebt geschonken -jou en alle andere stafleden en assistenten. Jullie geven me steeds weer het gevoel dat ik een zinvolle bijdrage lever aan de patiëntenzorg en de opleiding, en ik ben jullie allemaal dankbaar voor de onmisbare steun door de jaren heen. Mijn rol binnen de Afdeling Neurologie is beperkt en vooral klinisch, maar ik zie veel toepassingen van farmacologische challenge-testen binnen de neurologie. Het karakteriseren

van de neuromusculaire overgang met een cholinerge challenge was een voorbeeld. En ik verwacht dat het TREND-onderzoek naar het complexe regionale pijnsyndroom en onze gemeenschappelijke AGIKO een verdere impuls aan onze samenwerking kunnen geven.

Op het eerste gezicht is het vreemd, dat binnen de klinische neuropsychofarmacologie de psychiatrie eigenlijk een grotere rol speelt dan de neurologie. Ik denk dat dit mede het gevolg is van de veranderingen die LSD in de psychiatrie heeft veroorzaakt. De neurologie is eerder vrijgemaakt door de epidemiologische revolutie dan door de farmacologische. In dat licht is het ook niet vreemd, dat een hoogleraar binnen de Afdeling Psychiatrie mij met het challenge-onderzoek bekend heeft gemaakt. Inmiddels is de hooggeleerde Van Kempen met emeritaat, maar zijn ondersteunende rol is overgenomen door het afdelingshoofd, de hooggeleerde Zitman. Beste Frans, jij hebt mij altijd gestimuleerd om de wetenschappelijke grondigheid die eigen is aan de klinische farmacologie, ook toe te passen binnen jouw afdeling. Jij hebt een grote rol gespeeld bij de totstandkoming van deze leerstoel, die uiteindelijk bij jouw afdeling is ingebed, en daarvoor wil ik je bedanken. Zoals je hebt gemerkt, vergt de validatie van een farmacologische challenge veel onderzoek, dat hooguit voor klinisch farmacologen interessant is. Nu we met een aantal challenges zover zijn, wordt het tijd om meer onderzoek bij patiënten te doen. In samenwerking met een aantal farmaceutische industrieën zijn we begonnen om diverse challenges door de verschillende ontwikkelingsfasen van nieuwe psychofarmaca heen te weven. Maar het zijn broze rode draden, en laten we hopen dat ze niet knappen als er van alle kanten aan wordt getrokken.

Dames en heren, ik heb u laten zien, dat challenge-testen aan een groot aantal voorwaarden moeten voldoen. U begrijpt wel dat voor dit type onderzoek heel veel verschillende soorten vaardigheden nodig zijn. En daarvan beheers ik er zelf nauwelijks één. Dus wat zou er van me terecht komen, als ik niet kon rekenen op iedereen die een onmisbare bijdrage levert aan de complexe challenge-projecten. Zo zorgt de apotheek voor een betrouwbare geneesmiddelenvoorziening. Hooggeleerde Guchelaar, beste Henk Jan, ik vind het bewonderenswaardig hoe jouw medewerkers steeds weer in staat zijn om procedurele zorgvuldigheid en logistieke flexibiliteit met elkaar te verbinden –en daarbij ook nog vriendelijk blijven.

En wat zou er gebeuren als ik niet kon rekenen op alle medewerkers van het CHDR, die ik allemaal met plezier persoonlijk zou noemen. Want u zult uit mijn verhaal begrepen hebben, dat alle metingen met grote nauwkeurigheid moeten worden uitgevoerd en vastgelegd. En u kunt misschien zich voorstellen wat er voor nodig is om vele malen per dag een complete batterij van complexe functietesten uit te voeren, zonder de draad kwijt te raken. En bij al die intensieve metingen en die vreemde

geneesmiddeleffecten moeten de patiënten en de proefpersonen zich ook nog veilig en op hun gemak voelen. Dat vergt meer dan een strakke organisatie van gemotiveerde, hoogopgeleide en professionele medewerkers. Daar is kameraadschap en empathie voor nodig. Ik ervaar deze bijzondere werkomstandigheden dagelijks en ik dank al mijn collega's daarvoor hartelijk. En natuurlijk ben ik ook grote dank verschuldigd aan de gezonde vrijwilligers en de patiënten, die ons steeds weer hun vertrouwen schenken als ze aan ons onderzoek deelnemen.

En als aan het einde van de studie de vele honderden meetresultaten bekend worden, beginnen voor mij vaak de moeilijkheden pas goed. Want ik ben helemaal niet knap genoeg om PK/PD-modellen te maken. Ik zou dan ook niet weten wat ik moest doen, zonder onze twee keien van biostatistici. In dit verband wil ik ook de hooggeleerden Danhof en De Kloet bedanken. Beste Meindert en Ron, dankzij jullie kritische en inspirerende discussies, in de wetenschappelijk raad en daarbuiten, begrijp ik vaak beter waar ik mee bezig ben en waar ik naartoe moet.

Dames en heren, u vraagt zich inmiddels misschien af, of ik zelf nog wel wat doe binnen al die complexe onderzoeksprojecten. Misschien denk u dat ik die projecten dan toch in elk geval organiseer. Maar zelfs dat is niet het geval, want dat is allemaal het werk van onze artsen en onderzoekers. Ik ben dan ook bijzonder gelukkig met mijn slimme, leuke, lieve, hardwerkende projectleiders. Ik schaam me oprecht voor dit korte dankwoord; en voor alles wat ze geven en het weinige dat ik ervoor terug kan doen.

Dames en heren studenten en stagiaires, ik ben altijd weer getroffen door uw hulpvaardigheid en enthousiasme. Heel veel werk is alleen mogelijk dank zij uw inzet. Uw vragen zijn steeds weer een bron van vernieuwing en verbetering. U bent de belangrijkste reden waarom het leuk is om aan een universiteit te werken, en waarom ik daar uiteindelijk voor heb gekozen. Klinische farmacologie is vooral een methodologisch vak, dat u kan leren veel dingen in de geneeskunde beter te begrijpen. Ik hoop dat we dat besef de komende jaren nog beter in het onderwijs kunnen laten door-dringen.

Geachte collega's van de neuroscience-afdelingen die ik niet genoemd heb, ik hoop dat u mij dit wilt vergeven. Ik ben u niet vergeten, daarvoor hebben we nog teveel plannen. Maar mijn dankwoord was al zo uitgebreid, omdat het type onderzoek dat verbonden is aan mijn leerstoel werkelijk alleen mogelijk is door de samenwerking van velen. En deze oratie was al zo lang en we hebben dorst.

En ik ben nog niet eens aan de Hooggeleerde Cohen toegekomen. Beste Adam, jij weet beter dan wie ook, welke rol jij speelt binnen dat prachtige complexe instituut

van ons. Maar ik heb veel te weinig tijd voor de loftrumpet, en eigenlijk is het daar ook nog veel te vroeg voor. We moeten nog zoveel doen samen. Bedankt voor je vertrouwen, je steun en je vriendschap.

En tenslotte wil ik mijn familie bedanken. Zij hebben niet veel woorden nodig om te weten dat ik van ze houd, en dat zij het uiteindelijk mogelijk hebben gemaakt dat ik hier nu op deze hoge kathedraal sta. Mijn vader zou trots op ons zijn geweest.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Hofmann A. LSD, Mein Sorgenkind, Die Entdeckung einer "Wunderdroge", Deutscher Taschenbuch Verlag, München, 1979.
(Engelse vertaling door J Ott: LSD, My Problem Child. J.P. Tarcher, Los Angeles, 1979)
2. Beringer K. Der Meskalinrausch. Springer Verlag, Berlin, 1927
3. Zucker K. Ueber die Zunahme spontaner Halluzinationen nach Meskalin. Zentralblatt für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 1930;56:447-448.
4. Guttman E, Maclay S. Mescaline and Depersonalization: Therapeutic Experiments. Journal of Neurology and Psychopathology 1936;16:193-212
5. Stockings, G. Tayleur A clinical study of the mescaline psychosis, with special reference to the mechanism of the genesis of schizophrenic and other psychotic states. Journal of Mental Sciences 1940;86: 29-47
6. Guttmacher LB, Murphy DL, Insel TR. Pharmacologic models of anxiety. Comp Psychiatry 1983;24:312-326
7. Hoagland H. A review of the biochemical changes induced in vivo by lysergic acid diethylamide and similar drugs. Ann NY Acad Sci 1957;66:445-458
8. Bradley PB, Deniker P, Radouco-Thomas C. Neuro-psychopharmacology. Proceedings of the first International Congress of Neuro-pharmacology, Rome, September, 1958. Elsevier, Amsterdam, New York, 1959
9. Rasmussen K, Aghajanian GK. Effect of hallucinogens on spontaneous and sensory-evoked locus coeruleus unit activity in the rat: reversal by selective 5-HT₂ antagonists. Brain Res 1986;385:395-400
10. Fiorella D, (Helsley S, Lorrain DS,) Rabin RA, Winter JC. The role of the 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors in the stimulus effects of hallucinogenic drugs. I-III. Psychopharmacology (Berl) 1995;121:347-56, 357-63, 364-72
11. Gijsman HJ, Van Gerven JMA, Pieters MSM, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of oral and intravenous -meta--chlorophenylpiperazine in healthy volunteers. J Clin Psychopharmacol 1998;18:289-294
12. Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in normal volunteers: Relationship to steady-state plasma concentrations. Anesthesiology 1998;88:82-88
13. Lewin L. Phantastica. Die betäubenden und erregenden Genussmittel. Verlag G.Stilke, Berlin, 1927
14. Shulgin A, Shulgin A. Phenethylamines I have known and loved: a chemical love story. Transform Press, Berkeley, 1991
15. Shulgin A, Shulgin A. Tryptamines I have known and loved: the continuation. Transform Press, Berkeley, 1997
16. Cohen S. Lysergic Acid Diethylamide: Side Effects and Complications. J Nerv Ment Dis 1960;30:30-40
17. Snelders S. LSD-therapie in Nederland. De experimenteel-psychiatrische benadering van J. Bastiaans, G. W. Arendsen Hein en C.H. van Rhijn. Wrede Veldt, Amsterdam, 2000

Appendix: Bijsluitertekst van Delysid (LSD)

Delysid (LSD 25)

D-lysergzuur diethylamide tartraat

Suiker-omhulde tabletten bevattende 0.025 mg. (25 µg)

Ampullen van 1 ml. bevattende 0.1 mg. (100 µg.) voor orale toediening

De oplossing kan ook s.c. of i.v. geïnjecteerd worden. Het effect is identiek aan dat van orale toediening, maar ontwikkelt zich sneller.

EIGENSCHAPPEN

De toediening van zeer lage doses van Delyside ($\frac{1}{2}$ –2 µg/kg lichaamsgewicht) leidt tot voorbijgaande verstoringen van het affect, hallucinaties, depersonalisatie, herbeleving van onderdrukte herinneringen, en lichte neurovegetatieve verschijnselen. Het effect begint 30 tot 90 minuten en duurt in het algemeen 5 tot 12 uur. Soms kunnen wisselende verstoringen van het affect echter enkele dagen aanhouden.

TOEDIENINGSWIJZEN

Voor orale toediening wordt de inhoud van een ampul Delyside verdund met gedistilleerd water, een 1% oplossing van tartaarzuur of hallogeenvrij kraanwater.

De absorptie van de oplossing is wat sneller en constanter dan van de tabletten.

Ongeopende ampullen, die koel en donker worden bewaard, hebben een onbeperkte houdbaarheid. Geopende ampullen of verdunde oplossingen blijven 1 of 2 dagen werkzaam, mits bewaard in een koelkast.

INDICATIES EN DOSERINGEN

a) Analytische psychotherapie, om de blootlegging van onderdrukt materiaal te bevorderen en mentale ontspanning te geven, vooral bij angsttoestanden en dwang-neurosen.

De startdosis is 25 µg (0,5 ampul of 1 tablet). Deze dosis kan bij elke behandeling met 25 µg worden verhoogd, tot de optimale dosering is bereikt (meestal tussen 50 en 200 µg). De individuele behandelingen kunnen het beste met tussenpozen van een week worden gegeven.

b) Experimentele studies naar de aard van psychoses: Door zelf Delyside in te nemen, is de psychiater in staat om een inzicht te krijgen in de wereld van ideeën en gevoelens van de geesteszieke patiënt. Delyside kan ook gebruikt worden om kortdurende model-psychoses op te wekken bij normale mensen, om zodoende studies naar de pathogenese van mentale aandoeningen mogelijk te maken.

Bij normale mensen zijn doses van 25 tot 75 µg meestal voldoende om een hallucinogene psychose te veroorzaken (gemiddeld 1 µg/kg lichaamsgewicht.) Bij bepaalde vormen van psychoses en bij chronisch alcoholisme zijn hogere doseringen nodig (2 tot 4 µg/kg lichaamsgewicht.)

WAARSCHUWINGEN

Pathologische mentale toestanden kunnen door Delyside verergeren. Oplettenheid is vooral geboden bij personen met suïcidale neigingen en in die gevallen waarin zich een psychose lijkt te gaan ontwikkelen. De psycho-affectieve kwetsbaarheid en de impulsieve neiging kunnen soms enkele dagen aanhouden.

Delyside mag alleen onder strikte medische bewaking worden toegediend. Deze bewaking mag niet worden opgeheven, voordat de effecten van het middel volledig zijn verdwenen.

ANTIDOTUM

De mentale effecten van Delyside kunnen snel worden tegengegaan door middel van een i.m. toediening van 50 mg chloorpromazine.

Literatuur op aanvraag beschikbaar.

SANDOZ NV., BASEL, ZWITSERLAND
(vertaling JvG)

